

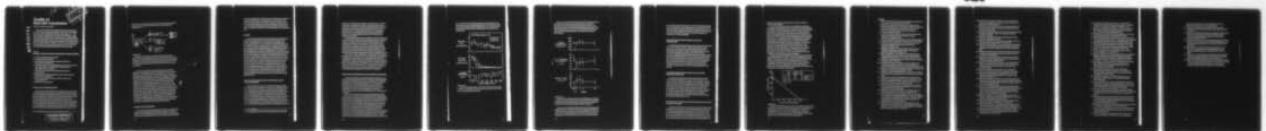
AD-A036 704

NAVAL BLOOD RESEARCH LAB BOSTON MASS
QUALITY OF RED CELL TRANSFUSION, (U)
NOV 73 C R VALERI

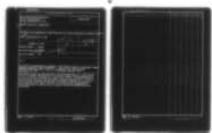
F/6 6/5

UNCLASSIFIED

| OF |
AD
A036 704

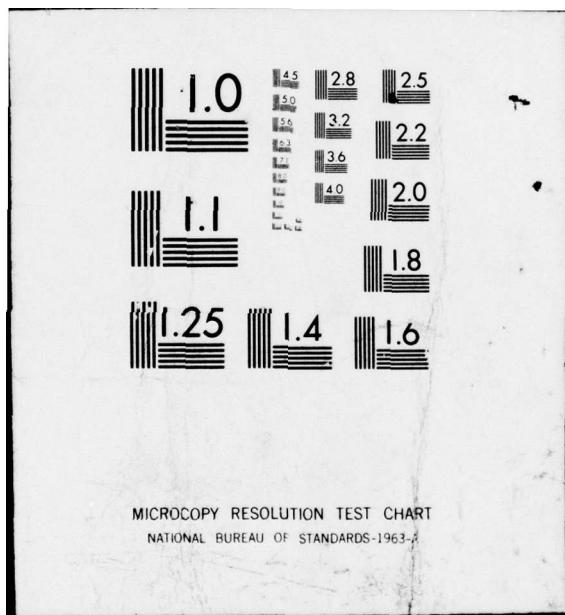


b6



END

DATE
FILED
4-77



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART
NATIONAL BUREAU OF STANDARDS-1963-A

12
B-S.

D D
Provincial
Museum
MAR 9 1977
C.A.
[Handwritten signature]

Quality of Red Cell Transfusion

CDR C. R. Valeri, MC, USNR

ADA 036704

Viele Autoren sehen die derzeitige Praxis der Blutkonservierung, d. h. die Lagerung von Blut im ACD- oder CPD-Stabilisator für maximal 3 Wochen bei einer Temperatur von +4°C als nicht mehr befriedigend an. Einige in der Tabelle 1 aufgeführte Kriterien lassen sich zwar auch noch nach dreiwöchiger Lagerung nachweisen, wie z. B. eine für die Transfusion akzeptable Überlebensrate, doch kommt es während der Lagerung zu einer Verminderung von Faktor V und VIII, zur Zerstörung der Thrombozyten und Granulozyten sowie zu einem Verlust der normalen Sauerstofftransportfunktion der Erythrozyten.

Table 1
Criteria for Liquid- and Freeze-Preservation of Human Red Cells

1. 24-Hour posttransfusion survival
2. Oxygen transport function
3. Spontaneous hemolysis (extracellular potassium, supernatant hemoglobin)
4. Amorphus debris-microaggregates (red cell, white cell and platelet products; di-2-ethylhexyl phthalate ester; lipoprotein-fibrin complex)
5. Toxicity of additives and anticoagulants used for preservation
6. Effects of white cells, platelets, protein and nonprotein substances in the blood
7. Risks of homologous serum jaundice, malaria and cytomegalovirus
8. Sterility and pyrogenicity

Herstellung von Blutkomponenten

Vollblut wird transfundiert, wenn das Blutvolumen aufrecht erhalten werden soll und die Sauerstofftransportfunktion des zirkulierenden Blutes verbessert werden muß. Optimal ist dafür Blut, das entweder in Heparin, ACD oder CPD entnommen und bei Raumtemperatur (22°C) nicht länger als 4 Stunden gelagert wurde, da während dieser kurzen Lagerungszeit nur eine minimale Schädigung der Zellen und der lagerungslabilen Gerinnungsfaktoren beobachtet wird. Wird zur Blutentnahme ein Mehrfachbeutel verwendet und das Blut nicht innerhalb der nächsten 4 Stunden nach der Blutentnahme transfundiert, so

Naval Blood Research Laboratory, Chelsea, Massachusetts USA

(See form L473)

DISTRIBUTION STATEMENT A

Approved for public release;
Distribution Unlimited

wird es in seine Komponenten zerlegt: Die Erythrozyten werden eingefroren und aus dem Plasma die Gerinnungsfaktoren isoliert (Abb. 1).

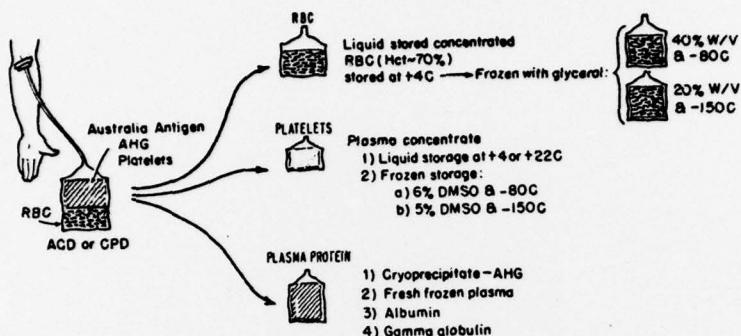


Abbildung 1

Comparison of preserved whole blood and preserved components of whole blood. Within 4 hours of storage at room temperature (22°C), platelet concentrates, red cell concentrates, and plasma protein can be isolated from whole blood, and the components individually preserved using liquid and freezing procedures.

In Europa ist es üblich, für die Blutkonservierung Glasflaschen zu verwenden, während Plastikbeutel nur für die Herstellung von Thrombozyten-Konzentraten bzw. zur Plasmaphorese genommen werden. In den USA dagegen werden ausschließlich Plastikbeutel verwendet. Es ist mehrfach berichtet worden, daß die im PVC-Beutel verwendeten Weichmacher möglicherweise toxisch sind. So häufen sich während der Lagerung im Blut Phthalsäureester an. Einer dieser Ester, di(2-ethylhexyl)-phthalat (DEHP) wurde aus der Leber, den Lungen und anderen Geweben von Verstorbenen isoliert, die vorher Blut transfundiert bekommen hatten. Allerdings wurden diese Substanzen auch bei Patienten gefunden, die niemals Bluttransfusionen erhalten hatten. Es existieren deshalb bis heute keine exakten Daten, aus denen eine Schädigung der roten Blutkörperchen, der Thrombozyten oder der Plasma-Proteine durch DEHP abgeleitet werden kann. Dennoch haben einige Firmen Plastikbeutel aus inertem Material entwickelt, z. B. Teflon, allerdings sind diese Beutel sehr teuer.

Nachweis der Serumhepatitis

Zur Vermeidung der Serumhepatitis wird heute das Blut auf Australia-Antigen (Hepatitis B Antigen) getestet. Es besteht weiterhin ein echtes Bedürfnis für ein einfaches, empfindliches und schnelles Nachweisverfahren. Die Überwanderungselektron-

phorese benötigt fast zwei Stunden, der Radioimmunoassay ist 100-fach empfindlicher, benötigt aber ca. 20 Stunden.* Bei Verfahren, die länger als 4 Stunden dauern, soll das Blut bei +4°C gelagert werden. Bei dieser Temperatur kommt es aber bereits zu einer Schädigung der Thrombozyten und Granulozyten, so daß die Qualität der Frischblutkonserven beeinträchtigt wird.

Blutfilter

Eine pulmonale Insuffizienz bei Patienten, die Massivtransfusionen erhalten hatten, wird durch die Transfusion zahlreicher, im gelagerten Blut vorhandener Mikroaggregate hervorgerufen. Wird vor der Transfusion eine Filtration durch ein 170-Micron-Filter vorgenommen, so erfolgt eine Reduzierung des sog. Siebungsdruckes erst im Empfängerkreislauf. Es wird angenommen, daß die Mikroaggregate vorwiegend im Kapillargebiet der Lungenstrombahn entfernt werden. Obwohl durch kleinporige Filter weniger Mikroaggregate transfundiert werden, bevorzugen die meisten Kliniker die größerporigen Filter, da dadurch eine schnellere Transfusion möglich ist. Die Effektivität des 170-Micron-Filters kann durch eine vorherige Zentrifugation des Transfusionsblutes erhöht werden, weil offenbar dadurch aus kleineren Partikeln größere gebildet werden, die dann im Filter zurückgehalten werden. Diese Mikroaggregate bestehen aus Zelltrümmern (Granulozyten, Thrombozyten) sowie Plasmalipoproteinen. Ihre Entstehung soll durch die aus den Plastikbeuteln vorhandenen Weichmacher begünstigt werden. Einer Entfernung dieser Mikroaggregate durch entsprechende Filter kommt deshalb große Bedeutung zu.

Vollblut und Blutkomponenten bei der Behandlung des akuten Blutverlustes

Die Hypovolämie hat eine verminderte Organperfusion zur Folge, welche ihrerseits zu Acidose und Gewebshypoxie führt. Während der Operation wird eine Haemostase durch eine sorgfältige chirurgische Unterbindung der Gefäße sowie durch die Aktivierung der Thrombozyten und des gesamten Gerinnungssystems bewirkt. Wenn jedoch die Gerinnungsabläufe mit Acidose, Stase und Hypoxie verbunden sind, kann eine Verbrauchskoagulopathie die Folge sein. Patienten im hämorrhagischen Schock erhalten kolloidale oder kristalloide Lösungen infundiert, um das Kreislaufvolumen wieder zu erhöhen. Kolloidale Lösungen wie Albumin, Plasma, Dextran und

* Anmerkung des Ref.:
Neuerdings wird auch in den USA ein Radioimmunoassay verwendet, bei dem die Ergebnisse bereits nach ca. 3 Stunden abgelesen werden können.

Gelatine sind wegen ihrer längeren Verweildauer im intravasculären Raum empfohlen worden. Allerdings werden auch kristalloide Lösungen, wie physiologische Kochsalzlösungen, Ringer-Lactat-Lösung dazu verwendet, obwohl ihr osmotischer Effekt nur vorübergehend ist. Eine evtl. zusätzliche Behandlung mit Thrombozyten oder Gerinnungsfaktoren hängt vom Ausmaß des Blutverlustes und der Dauer des Schockzustandes ab.

Zur Behandlung des Blutverlustes kann sowohl Vollblut als auch Erythrozyten-Konzentrat (aus flüssig konserviertem Blut oder aus tiefkühlkonserviertem Blut hergestellt) genommen werden, das letztere in Kombination mit kolloidalen oder kristalloiden Lösungen. Die US-Marine verfügt über große Erfahrungen bei der Anwendung von Erythrozyten-Konzentraten, die aus tiefkühlkonserviertem Blut hergestellt worden sind und zusammen mit den oben erwähnten Lösungen zur Behandlung des hämorrhagischen Schocks eingesetzt werden.

Da für die Transfusionstherapie im allgemeinen Konservenblut genommen wird, muß die mit zunehmender Lagerungszeit abnehmende Lebensdauer der roten Blutkörperchen beim Ausgleich des Blutverlustes berücksichtigt werden. Nach etwa einer Woche Lagerung sind noch etwa 90% der Zellen lebensfähig, nach zwei Wochen noch 80% und nach drei Wochen nur noch 70%. Bei der Transfusion von 5 Einheiten Blut, das eine Woche gelagert worden war, werden deshalb de facto nur 4,5 Einheiten lebensfähiger Erythrozyten hinzugefügt.

Erythrozyten-Überlebenszeit und Sauerstofftransportfunktion

Die Konservierung wird als befriedigend angesehen, wenn die roten Blutkörperchen nach der Transfusion im Empfängerkreislauf zirkulieren und ihre Funktion erhalten ist. Die Überlebenszeit kann mittels Isotopentechnik in-vivo bestimmt werden. Zellen, die 24 Stunden nach der Transfusion im Empfängerkreislauf noch zirkulieren, haben eine normale Lebensdauer, sofern nicht im Empfänger vorhandene immunologische oder andere Mechanismen ihre Lebensdauer verkürzen.

Die durch die Konservierung bedingte Schädigung führt nicht nur dazu, daß ein Teil der Zellen nicht mehr lebensfähig ist, sondern bewirkt auch eine veränderte Sauerstofftransportfunktion der noch lebensfähigen Zellen. Diese Blutkörperchen binden den Sauerstoff fester, so daß er in der Peripherie nur schlecht oder fast gar nicht wieder abgegeben werden kann. Diese sog. Linksverschiebung der Sauerstoff-Disssoziationskurve wurde bereits vor mehr als 20 Jahren beschrieben (Valtis-Kennedy-Effekt). Seine Ursache besteht in einer während der Konservierung sehr rasch einsetzenden Abnahme von 2,3 DPG (Diphosphoglycerin-Säure), einem Intermediärprodukt des Erythrozyten-Stoffwechsels (Abb. 2). Jedoch wurde bereits von Valtis und Kennedy beobachtet, daß es nach

der Transfusion zu einer Regeneration der Sauerstoff-Dissoziationskurve im Empfängerkreislauf kommt. Allerdings hängt die Geschwindigkeit dieser Regeneration von der Menge und Qualität der transfundierten Zellen sowie vom Zustand des Patienten ab.

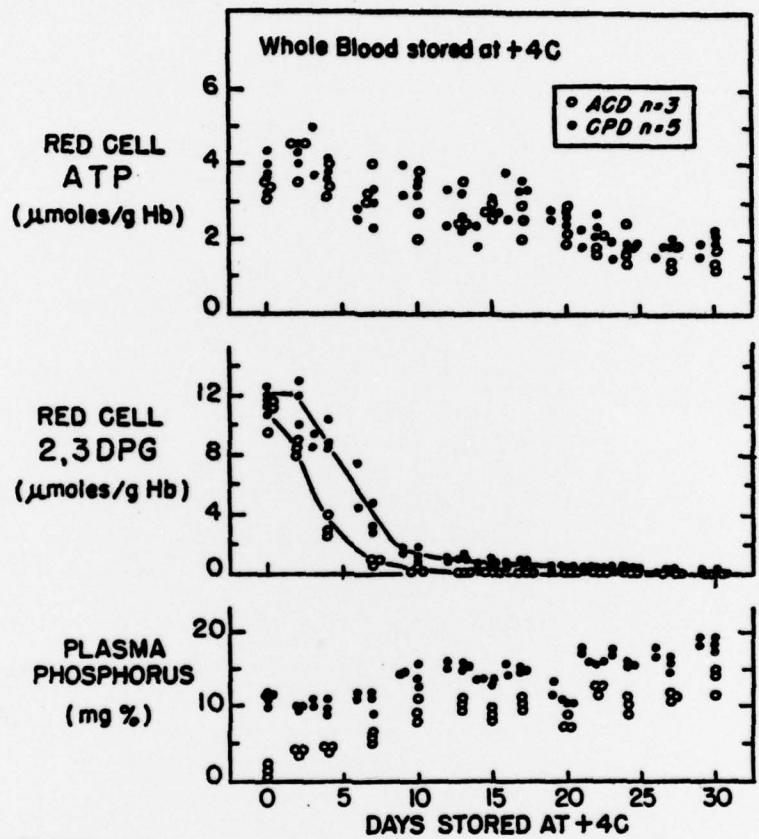


Abbildung 2

Effects of storage of ACD- and CPD-collected whole blood at 4°C for up to 30 days on red cell levels of ATP and 2,3 DPG, and plasma phosphorus levels.⁵²

Valeri und Collins transfundierten 3 bis 5 Einheiten zwei bis drei Wochen konservierter Erythrozyten mit vermehrter Affinität für Sauerstoff in anämische Patienten (Abb. 3). Ein signifikanter Effekt auf den Sauerstoffverbrauch ließ sich zwar nicht nachweisen, es kam aber für die nächsten 4 Stunden zu einer Zunahme des Herzindex und zu einer Abnahme der A/V Differenz.

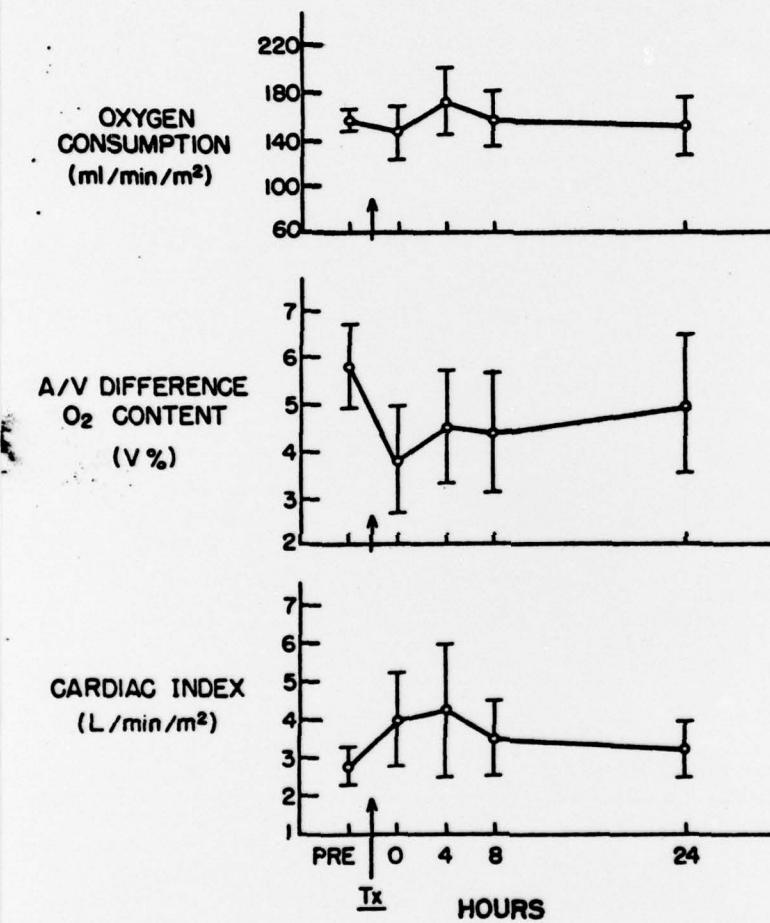


Abbildung 3

Oxygen consumption, arteriovenous difference in oxygen content, and cardiac output prior to and following transfusion to stable anemic patients of 3 to 5 units of preserved red cells with low 2,3 DPG levels and high affinity for oxygen.²⁹

Kopriva und Mitarbeiter teilten ähnliche Erfahrungen nach Massivtransfusionen von zwei Wochen gelagertem ACD-Blut bei Schwerverwundeten mit. Schon innerhalb 12 Stunden war der 2,3 DPG-Spiegel auf fast 75 % des Normalwertes wieder angestiegen. Diese rasche Zunahme war mit einem Anstieg

des venösen Blut-pH verbunden. Auch andere Autoren hatten über eine ähnlich rasche Regeneration von 2,3 DPG berichtet, allerdings dürfte die Geschwindigkeit dieser Regeneration u. a. durch den Säure-Basen-Haushalt des Patienten, den Grad der Anämie, der Herzkreislauffunktion sowie vom Gehalt an Phosphat im Plasma abhängen.

Sauerstofftransportfunktion flüssig konservierter Blutkörperchen

Verschiedene Stabilisatoren werden heute verwendet: ACD, CPD, ACD + Adenin, CPD + Adenin mit oder ohne Inosin, Guanosin oder Pyruvat. Die Sauerstofftransportfunktion konservierter Blutkörperchen im CPD bleibt länger erhalten, als dies bei gleichlanger Lagerung im ACD der Fall ist (s. Abb. 2). Dagegen bestehen hinsichtlich der Konservierungszeit keine Unterschiede. Der Effekt, den die Purinderivate auf den 2,3 DPG-Gehalt haben, ist unterschiedlich. Während der Adeninzusatz eine raschere Abnahme von 2,3 DPG während der Konservierung bewirkt, verzögert Inosin die 2,3 DPG-Abnahme bzw. durch einen während der Lagerungszeit erfolgten Inosinzusatz kann der DPG-Gehalt wieder erhöht werden.

Sauerstofftransportfunktion eingefrorener und wieder aufgetauter Erythrozyten

Der Gehalt an organischen Phosphaten bleibt erhalten, wenn die Blutkörperchen nach dem "slow-freezing"- oder "rapid-freezing"-Verfahren eingefroren und wieder aufgetaut werden. Auch durch das Auswaschen des Glycerins tritt kein nennenswerter Verlust von 2,3 DPG auf. Der 2,3 DPG-Gehalt wird jedoch durch das bei der Blutentnahme verwendete Antikoagulans, durch die Lagerungsdauer vor dem Einfrieren sowie durch den pH-Wert der Wasch- bzw. Resuspensionslösung beeinflußt. Höhere pH-Werte haben zwar einen günstigeren Effekt auf den 2,3 DPG-Gehalt, bewirken jedoch eine raschere Abnahme von ATP.

Blutkörperchen mit erhöhtem 2,3 DPG-Gehalt und verminderter Affinität für Sauerstoff

Patienten mit Hypoxie und normalem oder erhöhtem Blut-pH haben Blutkörperchen mit verminderter Affinität für Sauerstoff und einen auf das zweifache erhöhten 2,3 DPG-Gehalt. Wenn der 2,3 DPG-Gehalt der Blutkörperchen so hoch ist und wenn der Sauerstoffverbrauch der Gewebe konstant bleibt, wird das Herzminutenvolumen reduziert. Dies kann auch therapeutisch ausgenutzt werden, wenn man Patienten im hämorrhagischen

Schock Blutkörperchen transfundiert, die einen erhöhten 2,3 DPG-Gehalt haben.

Durch die kombinierte Anwendung flüssig-konservierten und tiefkühlkonservierten Blutes ist es möglich, Blutkörperchen mit erhöhtem 2,3 DPG-Gehalt herzustellen. Dazu wird CPD-Blut verwendet, dem nach einer Lagerung von 2 bis 3 Tagen eine Lösung hinzugefügt wird, die Pyruvat, Inosin, Glucose, Phosphat und Adenin (PIGPA) enthält. Während der Inkubationszeit (1 Std. bei +37°C) steigt der 2,3 DPG-Spiegel auf 20 u mol/g Hb (Normalwert 12 u mol/g Hb), der ATP-Gehalt auf 6 u mol/g Hb (Normalwert 4 u mol/g Hb) und der P_{50} -Wert auf 40 mm Hg (Normalwert 28 mm Hg) an. Nach der Inkubation wird zentrifugiert und der Überstand entfernt. Das Einfrieren und die Lagerung der Blutkörperchen erfolgt entweder bei -80°C oder bei -150°C, sie können für mindestens 2 Jahre konserviert werden. Nach dem Auftauen und Auswaschen des Glycerins werden sie bei +4°C in einer Kochsalz-Glucose-Phosphat-Lösung bis zu 24 Stunden gelagert.

Die Erythrozyten-Überlebensrate (24-Stunden-Wert) dieser Zellen beträgt etwa 85 % (Abb. 4). Erwartungsgemäß kam es nach der Transfusion zu einer Verminderung des Herzminutenvolumens. Bisher wurden bis zu 6 Einheiten Blut mit dem 1 1/2fachen bis doppelten 2,3 DPG-Gehalt transfundiert. Der klinische Erfolg war ausgezeichnet. Gegenwärtig werden Studien über den physiologischen Effekt dieser Blutkörperchen auf die Myocardfunktion durchgeführt.

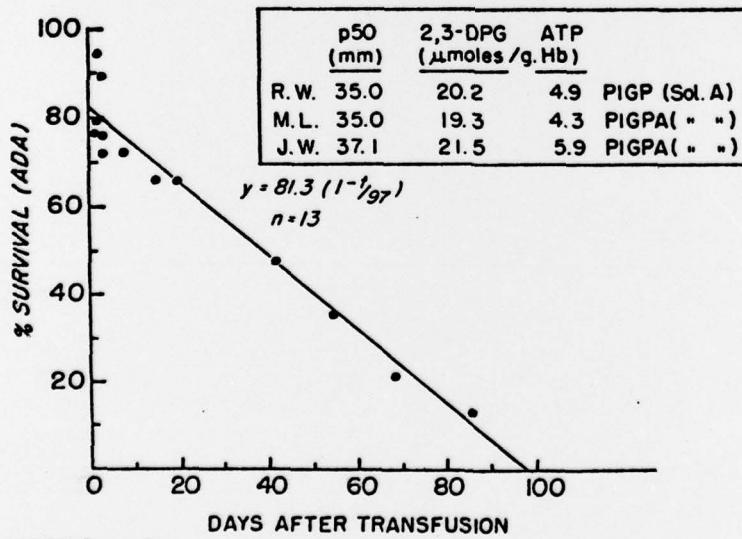


Abbildung 4

24-hours posttransfusion survival and lifespan values of red cells stored in CPD at 4°C for 2 days prior to rejuvenation and freezepreservation with 40 % W/V glycerol at -80°C. In 3 patients (R. W., M. L., J. W.) the red cells were transfused within 4 hours of washing. The red cell 2,3 DPG and ATP levels and the P_{50} values are reported for each patient.⁵⁴

Literatur

1. Valeri CR: Recent advances in techniques for freezing red cells. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1:381-425, 1970.
2. Graw RG Jr, Herzog GP, Eisel RJ, et al: Leukocyte and platelet collection from normal donors with the continuous-flow blood cell separator. *Transfusion* 11:94-101, 1971.
3. Jones AL: Continuous-flow blood cell separation. *Transfusion* 8:94-103, 1968.
4. Tullis JL, Tinch RJ, Gibson JG II, et al: A simplified centrifuge for the separation and processing of blood. *Transfusion* 7:232-242, 1967.
5. Tullis JL, Eberle WG II, Baudanza P, et al: Plateletpheresis: description of a new technic. *Transfusion* 8:154-164, 1968.
6. Tullis JL, Hinman J, Sproul MT, et al: Incidence of post-transfusion hepatitis in previously-frozen blood. *JAMA* 214:719-723, 1970.
7. Jaeger RJ, Rubin RJ: Plasticizers from plastic devices — extraction, metabolism, accumulation by biological systems. *Science* 170:460-462, 1970.
8. Alter HJ, Holland PV, Purcell RH, et al: Posttransfusion hepatitis after exclusion of commercial and hepatitis-B antigen-positive donors. *Ann. Int. Med.* 77:691-699, 1972.
9. Gocke DJ: A prospective study of posttransfusion hepatitis. *JAMA* 219:1165-1170, 1972.
10. Hollinger FB, Aach RD, Gitnick GL, et al: Limitations of radioimmunoassay for Hb Ag in reducing frequency of posttransfusion hepatitis. *New Eng J Med* 289:385-391, 1973.
11. Sgouris JT: Limitations of radioimmunoassay for hepatitis B antigen. *New Eng J Med* 288:160-161, 1973.
12. Gocke DJ, Howe C: Rapid detection of Australia antigen by counterimmunolectrophoresis. *J Immunol* 104:1031-1032, 1970.
13. McNamara JJ, Molot MD, Stremple JF: Screen filtration pressure in combat casualties. *Ann Surg* 172:334-341, 1970.
14. Solis RT, Gibbs MD: Filtration of the microaggregates in stored blood. *Transfusion* 12:245-250, 1972.
15. Swank RL, Roth JG, Jansen J: Screen filtration pressure method and adhesiveness and aggregation of blood cells. *J Appl Physiol* 19:340-346, 1964.
16. Moseley RV, Doty DB: Changes in the filtration characteristics of stored blood. *Ann Surg* 171:329-335, 1970.
17. Valeri CR, Contreras TJ, Feingold H, et al: Accumulation of di-2-ethyl hexyl phthalate (DEHP) in whole blood, platelet concentrates, and platelet-poor plasma. 1. Effect of DEHP on platelet survival and function. *Environmental Health Perspectives*, Jan 1973, pp 103-118.
18. Skillmann JJ, Tanenbaum BJ: Unrecognized losses of albumin, plasma, and red cells during abdominal vascular operations. *Current Topics in Surgical Research* 2:523-533, 1970, Academic Press, Inc., New York.

19. Skillmann JJ, Feldman JB: Serum oncotic pressure and protein changes after hemorrhage in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 137:1293-1296, 1971.
20. Moss GS, Valeri CR, Brodine CE: Clinical experience with the use of frozen blood in combat casualties. *New Eng J Med* 278:747-752, 1968.
21. Moss GS: Massive transfusion of frozen processed red cells in combat casualties: report of three cases. *Surgery* 66:1008-1013, 1969.
22. Valeri CR: Viability and function of preserved red cells. *New Eng J Med* 284:81-88, 1971.
23. Valtis DJ, Kennedy AC: Defective gas transport function of stored red blood cells. *Lancet* 1:119-124, 1954.
24. Benesch R, Benesch RE: The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 26:162-167, 1967.
25. Benesch R, Benesch RE: Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hemoglobin. *Nature (Lond)* 221:618-622, 1969.
26. Chanutin A, Curnish RR: Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch Biochem* 121:96-102, 1967.
27. Akerblom O, deVerdier CH, Garby L, et al: Restoration of defective oxygen transport function of stored red blood cells by addition of inosine. *Scand J Clin Lab Invest* 21:245-248, 1968.
28. Bunn HF, May MH, Kocholaty WF, et al: Hemoglobin function of stored blood. *J Clin Invest* 48:311-321, 1969.
29. Valeri CR, Collins FB: Physiologic effects of 2,3 DPG-depleted red cells with high affinity for oxygen. *J Appl Physiol* 31:823-827, 1971.
30. Kopriva CJ, Ratliff JL, Fletcher JR, et al: Biochemical and hematological changes associated with massive transfusion of ACD-stored blood in severely injured combat casualties. *Ann Surg* 176:585-589, 1972.
31. Valeri CR, Hirsch NM: Restoration in vivo of erythrocyte adenosine triphosphate, 2,3 diphosphoglycerate, potassium ion, and sodium ion concentrations following the transfusion of acid-citrate-dextrose-stored human red blood cells. *J Lab Clin Med* 73:722-733, 1969.
32. Beutler E, Wood L: The in vivo regeneration of red cell 2,3 diphosphoglyceric acid (DPG) after transfusion of stored blood. *J Lab Clin Med* 74:300-304, 1969.
33. Shields CE: Effects of plasma removal on blood stored in ACD with adenine. *Transfusion* 11:134-138, 1971.
34. International Forum. "In routine blood transfusion, should ACD anticoagulant be replaced by CPD or ACD-adenine solutions? If so, by which one?" *Vox Sang* 19:546-561, 1970.
35. Dawson RB Jr, Ellis TJ: Hemoglobin function of blood stored at 4 C in ACD and CPD with adenine and inosine. *Transfusion* 10:113-120, 1970.

36. Dawson RB Jr, Kocholaty WF, Gray JL: Hemoglobin function and 2,3 DPG levels of blood stored at 4 C in ACD and CPD. 1. pH effect. *Transfusion* 10:299-304, 1970.
37. Gibson JG II, Rees SB, McManus TJ, et al: A citrate-phosphate-dextrose solution for the preservation of human blood. *Ann J Clin Pathol* 28: 569-578, 1957.
38. Szymanski IO, Valeri CR: Clinical evaluation of concentrated red cells. *New Eng J Med* 280:281-287, 1969.
39. Valeri CR, Szymanski IO, Zaroulis CG: 24-Hour survival of ACD and CPD stored red cells. 1. Evaluation of nonwashed and washed stored red cells. *Vox Sang* 22:289-308, 1972.
40. Shields CE: Comparison studies of whole blood stored in ACD and CPD and with adenine. *Transfusion* 8:1-8, 1968.
41. Orlina AR, Josephson AM: Comparative viability of blood stored in ACD and CPD. *Transfusion* 9:62-69, 1969.
42. Wood L, Beutler E: Storage of erythrocytes in artificial media. *Transfusion* 11:123-133, 1971.
43. Seidl S, Spielmann W: Comparative studies on the effect of different nucleosides in red cell preservation. *Modern Problems of Blood Preservation*, edited by W Spielmann and S Seidl, G Fischer, Verlag, Stuttgart 1970, pp 72-77.
44. Shields CE, Lopas H, Birndorf NI: Investigation of nephro-toxic effects of adenine and its metabolic product, 2,8 dioxyadenine on primates (*Macaca irus*). *J Clin Pharmacol* 10:316-322, 1970.
45. Valeri CR, Szymanski IO, Runck AH: Therapeutic effectiveness of homologous erythrocyte transfusion following frozen storage at -80 C for up to seven years. *Transfusion* 10:102-112, 1970.
46. O'Brien TG, Watkins E Jr: Gas exchange dynamics of glycerolized frozen blood. *J Thorac Cardiovasc Surg* 40:611-624, 1960.
47. Zemp JW, O'Brien TG: In vitro characteristics of glycerolized and frozen human red blood cells (Proc VIII Int Congr Hemat, Tokyo, Sept 4-10, 1960). *Hematology and Anemia*, Tokyo, Pan-Pacific Press, Honolulu, Vol 2, 1962.
48. Valeri CR: 24-Hour posttransfusion survival and oxygen transport function of red cells frozen with 40% W/V glycerol and stored at -80 C for up to 2-1/2 years. *Transfusion* (in press).
49. Deuticke B, Duhrm J, Dierkesmann R: Maximal elevation of 2,3 diphosphoglycerate concentrations in human erythrocytes: influence on glycolytic metabolism and intracellular pH. *Pflugers Arch* 326:15-34, 1971.
50. McManus TJ, Borgese TA: Effect of pyruvate on metabolism of inosine by erythrocytes. *Fed Proc* 20:65, 1961.
51. Osaki FA, Travis SF, Miller LD, et al: The in vitro restoration of red cell 2,3 diphosphoglycerate levels in banked blood. *Blood* 37:52-58, 1971.
52. Valeri CR, Zaroulis CG: Cryopreservation and red cell function. *Progress in Transfusion and Transplantation*,

edited by PJ Schmidt, American Association of Blood Banks, Washington, D. C., 1972, pp 343-365.

- 53. Valeri CR, Zaroulis CG: Rejuvenation and freezing of outdated stored human red cells. *New Eng J Med* 287:1307-1313, 1972.
- 54. Valeri CR: Metabolic regeneration of depleted erythrocytes and their frozen storage. *The Human Red Cell In Vitro*. American National Red Cross Fifth Annual Scientific Symposium, May 7-8, 1973.
- 55. Valeri CR, Fortier NL: Red cell 2,3 diphosphoglycerate and creatine levels in patients with red cell mass deficits or with cardiopulmonary insufficiency. *New Eng J Med* 281:1452-1455, 1969.
- 56. Bellingham AJ, Huehns ER: Oxygen dissociation in red cells from patients with abnormal haemoglobins and pyruvate kinase deficiency. *Forsvardsmedicin* 5:207-211, 1969.
- 57. Valeri CR: In vivo P_{50} determinations and oxygen transport function of preserved red cells. IL Symposium: The Regulation of Hemoglobin Oxygen Affinity, Jan 24, 1973.
- 58. Valeri CR, Rorth M, Zaroulis CG, et al: Physiological effects of transfusion of red cells with high or low affinity for oxygen in hyperventilated, anemic baboons - systemic and cerebral oxygen extraction. Submitted for publication.

Unclassified

Security Classification

DOCUMENT CONTROL DATA - R & D

(Security classification of title, body of abstract and index/g annotation must be entered when the overall report is classified)

1. ORIGINATING ACTIVITY (Corporate author)
Naval Blood Research Laboratory
82 East Concord Street
Boston, Massachusetts 02118

2a. REPORT SECURITY CLASSIFICATION

Unclassified

2b. GROUP

3. REPORT TITLE
QUALITY OF RED CELL TRANSFUSION,

4. DESCRIPTIVE NOTES (Type of report and inclusive dates)

Presented at the Symposium on Frozen Blood and Its Clinical Application, University (cont.11)

5. AUTHOR(S) (First name, middle initial, last name)

CDR C. Robert/Valeri MC, USNR**1127 Nov 73****12 13p.**

6. REPORT DATE

November 27, 1973

7a. TOTAL NO. OF PAGES

12

7b. NO. OF REFS

58

8a. CONTRACT OR GRANT NO.

Program Element: 63706N

9a. ORIGINATOR'S REPORT NUMBER(S)

b. PROJECT NO.

Task Area Number: 16 MPN06.01**(17) MPN0601**

c.

Work Unit Number: 0011

9b. OTHER REPORT NO(S) (Any other numbers that may be assigned this report)

d.

10. DISTRIBUTION STATEMENT

No. 1

11. SUPPLEMENTARY NOTES

Institute for Immunohematology, Frankfurt, Germany, November 27, 1973, Blutkonservierung von Erythrozyten Ergebnisse eines Symposiums, pp 7-18

12. SPONSORING MILITARY ACTIVITY

**Naval Medical Research & Development Command
National Naval Medical Center
Bethesda, Maryland 20014**

13. ABSTRACT

Viele Autoren sehen die derzeitige Praxis der Blutkonservierung, d. h. die Lagerung von Blut im ACD-oder CPD-stabilisator fur maximal 3 Wochen bei einer Temperatur von +4 C als nicht mehr befriedigend an. Einige in der Tabelle 1 aufgefuhrte Kriterien lassen sich zwar auch noch nach dreiwochiger Lagerung nachweisen, wie z. B eine fur die Transfusion akzeptable Uberlebensrate, doch kommt es wahrend der Lagerung zu einer Verminderung von Faktor V und VIII, zur Zerstorung der Thrombozyten und Granulozyten sowie zu einem Verlust der normalen Sauerstofftransportfunktion der Erythrozyten.

Brad

DD FORM 1 NOV 65 1473 (PAGE 1)

S/N 0102-014-6600

*387481***Unclassified**

Security Classification

Security Classification

DD FORM 1 NOV 65 1473 (BACK)

(PAGE 2)

Security Classification